

PONTO DA SITUAÇÃO

Clínica e terapêutica dos tumores neuroendócrinos do pulmão¹

RENATO SOTTO-MAYOR²

INTRODUÇÃO

Apesar da evolução dos conceitos, que se tem verificado nas últimas décadas, no que se refere aos **tumores neuroendócrinos do pulmão (TNE)**, que é fruto da possibilidade de recorrermos, para além da microscopia óptica (M.O.), a técnicas de diagnóstico histopatológico, como a imuno-histoquímica (I.H.Q.) e a microscopia electrónica (M.E.), ainda existe muita controvérsia no que diz respeito à nomenclatura e natureza destas neoplasias (20,43,48,49,50,52,54, 56,89,93,96,107,111, 118,120,128,144,147,149,150).

Com origem em células do sistema neuroendócrino difuso do pulmão, ou noutras células que adquiriram diferenciação neuroendócrina (20), a sua classificação tem sido tema de grande debate, não sendo consensual a respectiva terminologia, como se pode constatar no **Quadro I** (2,5,10,20,43,44,48, 49,50, 52,54,56,83,89,93,96,107,111,118,120,128,143,144, 147,149,150).

Perante a desconcertante variedade de termos e critérios com que os TNE são classificados na literatura

médica (20,48,120,128,144), vamos abordar, no presente trabalho, o conjunto de neoplasias que corresponde a um espectro clínico e histológico de malignidade sucessivamente crescente (**Quadro II**), que vai dos **carcinóides típicos** – os menos malignos –, até aos **carcinomas pulmonares de pequenas células (CPPC)** – os mais malignos –, passando, respectivamente, pelos **carcinóides atípicos** (ou carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados) e pelos **carcinomas neuroendócrinos de grandes células (CNEGC)**, cuja malignidade se aproxima bastante da dos CPPC (4,96,120,144,150).

Incluiremos, ainda, na nossa discussão, os chamados **carcinomas pulmonares de não pequenas células (CPNPC) com diferenciação neuroendócrina (NE)** – CPNPC-NE – (48,56,120, 144), que correspondem, conforme os autores (2,12,21, 45,53,83,84,93,102,137,144), a 10-30% dos CPNPC da classificação da O.M.S. (156) – carcinomas epidermoides, adenocarcinomas, carcinomas de grandes células – que, por estudos I.H.Q. ou ultraestruturais (M.E.), demonstram características neuroendócrinas (NE) não suspeitadas por M.O., e cujo significado clínico, prognóstico e terapêutico é, actualmente, motivo de grande atenção (21,53,56,57,79,83,85,99,112, 118,120,124,131,144).

A expressão NE, que encontramos em quase todos

¹ Texto em parte apresentado no XI Congresso de Pneumologia (Coimbra, 8 de Novembro de 1995).

² Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia do Hospital de Santa Maria e Assistente Livre da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Recebido para publicação em 95.11.10

QUADRO I

Classificação dos tumores neuroendócrinos do pulmão

TRAVIS (144)	OUTROS AUTORES
I. Lesões NE mínimas A. Corpos neuroendócrinos (43) B. Tumorlet (111)	I. Lesões NE mínimas A., B. Terminologia comum
II. Neoplasias comuns com características NE (M.O.) A. Carcinóide típico B. Carcinóide atípico C. Carcinoma NE de grandes células (CNEGC) 1. CNEGC (Se confirmado por I.H.Q. ou M.E.) 2. Carcinoma pouco diferenciado (se estes exames não são acessíveis) D. Carcinoma pulmonar de pequenas células (54,56) 1. Carc. de pequenas células puro 2. Carc. misto pequenas células/grandes células 3. Carc. de pequenas células combinado	II. Neoplasias neuroendócrinas comuns A. Carcinóide típico, carcinoma de células de Kulchitsky de tipo I (KCC-I) (107) B. Carcinóide maligno, carcinoma NE bem diferenciado (43,150), KCC-II (107) Carcinoma de PC periférico semelhante ao tumor carcinóide (89) C. Carcinoma NE de células intermediárias (43,150) Carcinoma não pequenas células com características NE (CPNPC-E) (96) D. Carcinoma indiferenciado, de P.C. (54) Carcinoma NE de P.C. KCC-III (107) Carcinoma de oat-cell (54) Carcinoma NE de tipo pequenas células (43,150)
III. Carcinomas de não pequenas células com características NE (não visíveis por M.O., mas detectadas por M.E. ou I.H.Q.)	III. Tumores endócrinos atípicos (52,92,147) Tumores NE de grandes células (50) Carcinomas pouco diferenciados com diferenciação neuroendócrina (147)
IV. Neoplasias NE raras (49) A. Neoplasias anfrinicas B. Blastomas com diferenciação NE focal C. Tumores neuroepiteliais primitivos D. Paraganglioma primitivo do pulmão E. Outras neoplasias NE	IV. Neoplasias NE raras (49) A-E. Terminologia comum

QUADRO II

Espectro de malignidade dos tumores neuroendócrinos do pulmão (128)

+B			+M
T. Carcinóide Típico	T. Carcinóide Atípico	TNE de Grandes Células	CPPC
-----		?	20-25%
< 5%			
B - Benigno	TNE - Tumor neuroendócrino		
M - Maligno	CPPC - Carc. Pulmonar de Pequenas Células		
T - Tumor	% - Em relação a todos os tumores malignos do pulmão		

os CPPC e carcinóides broncopulmonares (42,73,120), noutros tumores neuroendócrinos pulmonares mais raros (49,144) e numa percentagem de CPNPC (33,83,84), vem de encontro à hipótese de que os diferentes tipos histológicos poderão ter origem comum, numa única célula endodérmica progenitora pluripotente (1,4,6,8,9,33,36,57,79,83,107,139,157).

DIFICULDADES DIAGNÓSTICAS

Os TNE pulmonares são um grupo heterogêneo de neoplasias e nem mesmo a classificação que referimos (144), que inclui quatro grupos bem individualizados de tumores com um espectro de malignidade próprio, elimina todas as dificuldades diagnósticas, tendo, contudo, a vantagem de reduzir o número de diagnósticos incorrectos de carcinóides atípicos (CA) e de CPPC (144).

No que se refere a esses quatro grupos principais de TNE (144) não se encontrou vantagens na I.H.Q., M.E. e citometria de fluxo, em relação à M.O. para a sua subclassificação ou para a definição de factores prognósticos, embora estes métodos sejam úteis para a sua melhor caracterização e demonstração das respectivas propriedades NE, como acontece, por exemplo, nos CNEGC ou nos CPNPC-NE (5,29,50,102,118,120,144).

Deste modo, para além da M.O., a sua caracterização requer o recurso à M.E. e a um painel de marcadores imunohistoquímicos, que são técnicas caras, consomem tempo e só estão disponíveis em centros especializados (83,95,97,118,119,120).

Recomenda-se que todo o doente com um tumor suspeito de pertencer a esta categoria de neoplasias seja referenciado a um centro especializado, para aí serem implementadas as técnicas diagnósticas convenientes, incluídos em protocolos de estadiamento e terapêuticos próprios, e ser objecto de um *follow-up* rigoroso, de modo a estabelecer o seu comportamento e prognóstico (118,120).

Dada a heterogeneidade tumoral (118,120,127) pode ser necessário obter grandes amostras de tecido neoplásico, o que nem sempre é possível por simples biópsias brônquicas (2,28,42,73,116,118,120,127,150), a técnica

habitualmente usada para o diagnóstico, quando o doente não é submetido a terapêutica cirúrgica, a melhor maneira daquela se fazer (42).

Do mesmo modo, a sua caracterização por citologia, é muito difícil (46,83,120), método que é, frequentemente, o único a conceder o diagnóstico (2,102,116,127,150).

Por outro lado, como acontece muitas vezes com o CPPC, cujas células são muito sensíveis ao esmagamento aquando da realização de biópsias, estas perdem, deste modo, as suas características antigénicas o que dificulta a respectiva identificação (28,103).

A acrescentar a estas dificuldades, em pequenas amostras tecidulares ou citológicas, a M.E. nem sempre se mostra rentável (2) e ainda não estão definidos os painéis de marcadores ideais para a caracterização dos TNE (2,42,73,118,120).

A utilização inadequada de antígenos ou em baixa concentração, pode comprometer, também, a identificação da diferenciação NE destes tumores (28,42,103).

Não devemos esquecer, contudo, que ao darmos atenção particular às características NE dos tumores, para tentarmos determinar o maior grau de malignidade destas neoplasias, o seu prognóstico e maior ou menor resposta à terapêutica, podemos estar a ver só uma parte do problema (2). Outras características (98), como a expressão em proto-oncogenes, a expressão aberrante de genes, ou a expressão de outros marcadores biológicos, de factores de crescimento ou de outros, poder-nos-ão dar importantes informações neste campo (2).

CARCINÓIDES TÍPICOS

Os **tumores carcinóides** representam 1-5% de todos os tumores broncopulmonares do adulto (5,13,27,33,41,51,62,82,83,90,91,107,129), sendo 75-95% **carcinóides típicos** (62,82,92,104).

São as neoplasias malignas pulmonares mais frequentes em indivíduos com menos de 30 anos de idade, incluindo as crianças (55,145), e não costumam relacionar-se com o tabagismo ou outros factores de risco, ocupacionais ou ambientais, para o cancro do pulmão (21,27,36,120).

A idade média do seu diagnóstico costuma corresponder a grupos etários cerca de 10 anos mais jovens que a dos restantes TNE (46,48,83,87,90,103,118,150), não parecendo haver um predomínio em qualquer dos sexos (46,87), ao contrário do que alguns AA defendem ao referirem um discreto aumento percentual no sexo feminino (32,128).

A maior parte (60-85%) tem origem nos grandes brônquios — tumores centrais (15,41,92,128,134) —, e só, raramente, tem localização na traqueia, podendo ocorrer (15-40%) nas vias aéreas periféricas ou no parênquima pulmonar, sem relação com a árvore brônquica — tumores periféricos (48,92,116,134). Têm sido descritos tumores múltiplos (48).

A sintomatologia de apresentação dos tumores carcinóides broncopulmonares depende, essencialmente, da sua localização (27,62).

Os carcinóides típicos (CT) apresentam-se, mais frequentemente (5,87,150), por sinais e sintomas secundários à obstrução brônquica (tosse, hemoptises, pneumonias de repetição, febre, dispneia, pieira — que pode ser localizada e variar com a posição do doente). Só raramente, apresentam síndrome carcinóide (1-7%) (5,13,33,144), ou outras síndromes paraneoplásicas como a síndrome de Cushing (< 1%) (150). Podem estar associadas a tumores endócrinos múltiplos com outras localizações, fazendo parte de uma síndrome pluriglandular (144,155).

A síndrome carcinóide, quando ocorre, dá-se, geralmente, na altura da recidiva tumoral pós-cirúrgica, mais do que, na apresentação primária da neoplasia e na presença de metástases hepáticas (86%) (13,46,92). É mais frequente quando o tumor é central (1), podendo ocorrer, contudo, na ausência daquelas metástases (13,68).

A síndrome de Cushing que, segundo alguns AA, é mais frequente do que o apontado atrás (144), pode antecipar o diagnóstico da neoplasia em média cinco anos, tendo sido descritos casos com 20 anos de evolução (144).

Em cerca de 50% dos casos, os doentes com CT, estão assintomáticos, sendo achados radiológicos (5). Tal facto, acontece, mais frequentemente, nas localizações periféricas (62).

Dada a maior riqueza sintomatológica dos carcinóides centrais, em relação aos periféricos, o seu diagnóstico é, geralmente, mais precoce, em média, cerca de 10 anos (32).

A telerradiografia de tórax em PA e perfil, apresenta-se anormal em 90-95% dos doentes (13), sendo os aspectos observados dependentes da localização central ou periférica da neoplasia (15,41).

De localização preferencial à direita, num brânquio principal ou lobar (48,87), o aspecto mais frequente é o resultante da obstrução parcial ou total do respectivo brânquio — hipoventilação, atelectasia, pneumonia obstrutiva (5,32,150).

A localização periférica revela, geralmente, um nódulo ou massa periférica (5,32). As adenopatias hilares, quando existem, são mais por processo inflamatório do que por metástases regionais (5).

A tomografia computadorizada (TC) pode caracterizar melhor a lesão, confirmar os dados observados na telerradiografia do tórax, demonstrar o crescimento endobrônquico do tumor, a sua invasibilidade local, ou a presença de calcificações intralésionais, que traduzem metaplasia óssea (5,146). Permite, ainda, um melhor estadiamento da doença pelo estudo de eventual compromisso ganglionar regional (hilar e/ou mediastínico) ou de metástases à distância.

De realçar que, contudo, os aspectos imagiológicos destes tumores não são diagnósticos pois, em geral, são indistinguíveis do carcinoma brônquico (5,30).

Em grande parte dos casos, dada a sua localização preferencial central, a endoscopia brônquica identifica facilmente estes tumores (1,5,13,116), sendo o seu aspecto muito sugestivo: massa endoluminal polipóide, de cor avermelhada, coberta por uma mucosa íntacta, de superfície lisa e brilhante (5,41).

Pelo facto do epitélio estar íntegro, o estudo da citologia da expectoração, do lavado broncoalveolar, ou do escovado brônquico, não costuma dar o diagnóstico (5,26,41,150), ao contrário do que acontece com o material colhido por PATB ou por PATT, que o pode fazer (40,150).

São tumores que, dada a sua rica vascularização, sangram facilmente ao toque, pelo que alguns AA contraindicavam a respectiva biópsia (41). Actualmente,

te, com a possibilidade de realizar biópsias finas, por intermédio do broncofibroscópio, esse risco está grandemente minimizado (150), sendo controladas as raras hemorragias que ocorrem na sequência da realização da técnica (5). Em 85% dos casos pode dar-nos o diagnóstico (27). Em alguns casos, contudo, pode dispensar-se a biópsia, recorrendo-se directamente à cirurgia para fazer o diagnóstico e a terapêutica (27). Tal acontece, mais frequentemente, nos carcinóides periféricos que nos centrais (116).

Facilmente diagnosticados por M.O., apresentam-se, em geral, no estadio I ou II (144), tendo um excelente prognóstico pós-operatório, quando o tumor é completamente ressecado (26,50,90,116,150). A maior parte tem um diâmetro inferior a 2 cm (144), com predomínio à direita e, em especial, no lobo médio (48).

Em 10-15% (ou mesmo mais) metastizam para os gânglios regionais (48) o que não é sinal de mau prognóstico, embora a sobrevida, aos 5 e 10 anos seja diferente conforme exista, ou não, compromisso metastático destes gânglios (92).

De facto (Quadro III), quando não há envolvimento regional, encontram-se livres de doença aos 5 e 10 anos, respectivamente, 95% e 84% dos doentes operados, enquanto na presença de gânglios positivos para células neoplásicas, se completamente ressecados, aqueles valores descem, igualmente, nos mesmos períodos, para 74% e 53% (5,13,27,48,51,58,92,106,115,120).

QUADRO III

Sobrevida dos tumores carcinóides

	Carcinóides Típicos	Carcinóides Atípicos
5 anos	95-100% (N:74%)	69% (< com N)
10 anos	76-87% (N:53%)	24-52% (< com N)

Deste modo, a sua terapêutica de eleição é a cirurgia, não necessitando, em geral, de ressecções alargadas (5,87,114,150).

No caso de metástases ganglionares, a cirurgia terá que ser menos conservadora e deverá incluir uma ressecção completa dos gânglios regionais (150), de modo a diminuir-se a rara probabilidade de recidiva local, ou à distância, que se pode dar vários anos após a intervenção (13).

Quando localizado, e completamente ressecado, é considerado curado (26,50,90,116,150), havendo AA que apontam intervalos livres de doença aos 5 anos de 95-100%, aos 10 anos de 85-95%, aos 15 anos de 80-85% e aos 25 anos de 65% (13,27,48,106,115,120).

As metástases à distância são raras na apresentação clínica da doença (104) e, quando aparecem (5%), costumam fazê-lo, como já se apontou, longos anos após a terapêutica cirúrgica. São, em geral, bem toleradas, pelo que, mesmo na sua presença (hepáticas, ósseas, ou outras) o prognóstico pode ser bom (92,150), com sobrevidas de vários anos, o que leva alguns AA a não contraindicarem, nestes casos, a cirurgia (41,120).

Dada a longa história natural destas neoplasias, com a eventualidade de aparecimento de recidiva loco-regional ou à distância, muitos anos após o diagnóstico inicial, recomenda-se que o doente fique sob um *follow-up* prolongado (5,149,150,151). Tal facto justifica, também, a não inclusão da quimioterapia citostática (Qt) adjuvante à cirurgia, quando existe envolvimento ganglionar e estamos seguros de que se procedeu à sua completa ressecção (50).

Outrora, os tumores carcinóides, eram frequentemente excisados por via endoscópica (27), mas tal procedimento era, ocasionalmente, acompanhado de hemorragias graves (116). Hoje, a laserterapia e a fotocoagulação diminuíram o risco de hemorragia, mas a ressecção endoscópica é, quase sempre, incompleta e a recorrência é a regra (5,27,92,107,116). É reservada para doentes com contraindicação cirúrgica ou, em casos de urgência, para desobstrução brônquica pré-operatória, facilitando, deste modo, a cirurgia (116,150).

O tumor costuma ser considerado resistente à radioterapia (13,27) e/ou à Qt (33,47,90). Com esquemas de Qt comuns aos dos CPPC (como *cisplatinum*+VP₁₆) foram encontradas respostas da ordem dos 7% nos CT e de 67% nos CA (94). A radioterapia (Rt) é reservada para alívio sintomático, havendo quem preconize a Qt

em caso de envolvimento ganglionar sem segurança de ressecção completa e/ou a presença de metástases à distância, para melhoria da qualidade de vida do doente (27).

Curiosamente, os tumores carcinóides, que metastizam para os gânglios regionais (ou à distância) costumam ter maiores dimensões, as suas células apresentam uma maior área nuclear média e têm um maior índice de ADN aneuplóide (142).

Algumas dessas características encontram-se, sucessivamente, em maior percentagem ao longo que se caminha no espectro de CT, para CA, CNEGC e CPPC (5,48,67,144). Foi apontado que o CT poderia evoluir, tal como o CA, para CPPC (29,107).

Ainda está por definir o verdadeiro significado do se caminha no espectro de CT, para CA, CNEGC e CPPC (5,48,67,144). Foi apontado que o CT poderia evoluir, tal como o CA, para CPPC (29,107).

Ainda está por definir o verdadeiro significado do estudo da ploidia do ADN nestes tumores, sendo necessários estudos mais alargados no sentido de avaliar se a aneuploidia poderá ser um indicador de um maior potencial maligno e de uma menor sobrevida destes doentes (5,77).

CARCINÓIDES ATÍPICOS

As suas características patológicas foram descritas, pela primeira vez, em 1972, por Arrigoni (4), sendo considerados, posteriormente, por vários AA, como uma entidade clínico-patológica bem individualizada (46,92,107,150).

Menos frequentes que os CT, representam cerca de 10% dos carcinóides broncopulmonares (41,62,83) – entre 5-25%, segundo diferentes séries (4,25,30,92,104).

Encontram-se mais vezes fumadores nos doentes com este grupo histológico, que no grupo dos CT, mas menos do que nos outros TNE (150).

Algumas séries indicam 57% dos doentes com CA como sendo fumadores, enquanto outras referem valores mais baixos (5), pelo que é discutível se o tabaco será um factor etiológico a considerar nestas neoplasias. Vários estudos responsabilizam-no na

génese dos CA (30,80,92), enquanto outros negam essa responsabilidade, tal como acontece com os CT (27,46,83,90).

Costumam pertencer a grupos etários mais velhos do que o dos CT, em geral, uma década acima (5,27,48,80,150) e, enquanto alguns AA encontram um discreto predomínio do sexo masculino (1.2:1), outros não referem qualquer diferença (1:1) na sua distribuição por sexos (46,123).

A maior parte (63%), tem localização periférica (62,120,150), costumam ser maiores que os CT (30,41,144) e, em relação a estes, apresentam uma maior capacidade de invasibilidade local e de metastização (83,91,116,149) pelo que, em 50% dos casos existem, já na altura do diagnóstico, metástases nos gânglios regionais (91).

A sintomatologia de apresentação destes tumores está dependente dos mesmos condicionantes dos CT (62). Por terem uma maior predilecção pela localização periférica, apresentam-se assintomáticos (5) em mais de 50% dos casos (91), sendo detectados pela comprovação de uma lesão nodular ou de uma massa numa radiografia de tórax de rotina (achado radiológico).

Tal como nos CT, a sintomatologia de apresentação mais frequente é a secundária à obstrução brônquica, tendo as síndromes paraneoplásicas a mesma incidência (5,13,33,144,150). Também, aqui, a síndrome de Cushing pode antecipar o diagnóstico da neoplasia em 2-3 anos (144). Com metástases hepáticas, pode apresentar síndrome carcinóide, com aumento de ácido 5-HIA na urina (144).

Por vezes, é referida toracalgia e o tumor pode, muito raramente, revelar-se por sinais e sintomas relacionados com metastização à distância (27,104).

A telerradiografia do tórax revela aspectos semelhantes aos observados nos CT, podendo ser normal numa pequena percentagem (5%) dos casos (13).

Nos CA, encontram-se, mais frequentemente (63%), nódulos/massas periféricas (48,91) que têm, aqui, maiores dimensões médias (5) e que, raramente, podem necrosar e cavar, aspecto que não se costuma descrever nos CT (92,134). Em 37% dos casos, revelam massas centrais ou atelectasia (30,48,91), a qual é muito menos comum do que nos CT por, nos CA, o cresci-

mento endobrônquico ser raro (30). Pode haver linfângiose carcinomatosa e, na evolução da doença, metástases contralaterais ou pleurais, com derrame pleural associado (92). As metástases à distância, quando localizadas no esqueleto, podem ser osteolíticas ou osteoblásticas (32).

A TC do tórax (27,30) confirma a existência de massas/nódulos com predileção periférica, em média com maior diâmetro, de contornos, por vezes, menos bem definidos, a presença, em 40-50% dos casos, de adenopatias patológicas e a menor frequência de crescimento endobrônquico e de pneumonia obstrutiva (5). Considera-se que, por TC, um tumor com um diâmetro superior de 2.5cm, tem maior probabilidade de se tratar de um CA do que de CT (30).

Apesar da TC (27,30) não dar informações seguras para distinguir os diferentes TNE, quando interpretada num determinado contexto clínico, pode ser útil para o diagnóstico. Por exemplo, uma mulher jovem, não fumadora, com massa endobrônquica e sem adenopatias hilares ou mediastínicas patológicas, muito provavelmente, tem um CT; um homem, mais velho, com um tumor de maiores dimensões e que apresenta adenopatias hilares, poderá ter um CA (46).

Dada a dificuldade que, por vezes, existe em fazer o diagnóstico diferencial entre CA e CPPC, por citologia e histologia, se há discrepância entre o diagnóstico histocitopatológico e os aspectos imagiológicos por TC, sugere-se revisão das "lâminas" ou fazer estudos mais aprofundados (30).

Como têm uma localização mais distal e o crescimento endobrônquico é mais raro, a broncoscopia é menos rentável no diagnóstico dos CA do que nos CT (30,83,150). A sua localização, preferencial à periferia, permite, nestes casos, fazer o diagnóstico mais vezes por PATT, por toracoscopia vídeoassistida ou por toracotomia (5,40,116,150).

Nos CA, o diagnóstico citológico é mais frequente que nos CT, especialmente quando a expectoração é colhida após os exames endoscópicos (5).

Do ponto de vista histocitopatológico, podem ser difíceis de diferenciar de outros TNE ou de certos CPNPC (5), considerando-se que, muito provavelmente, algumas curas de "CPPC periféricos" ressecados

podem corresponder a CA que não foram correctamente diagnosticados (89,150,152,153).

Em dois estudos, realizados a tumores inicialmente classificados como CPPC ou indiferenciados de grandes células, operados em estadio I, em 25% e 80% dos casos, foram reclassificados como CA (44,149,152,153). Muitos dos doentes eram não fumadores (150).

Os estudos que apontam para o êxito da ressecabilidade do CPPC, com localização periférica, devem ser avaliados com base nestas constatações pelo que se recomendam critérios mais rigorosos na classificação de qualquer CPPC que se apresente com aquela localização e que revele uma lenta evolução (150).

Por outro lado, considerava-se que os "carcinóides periféricos" tinham um comportamento mais agressivo. Provavelmente, não se tratava de CT mas de CA (carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados), pelo que alguns AA defendem que, se um doente com mais de 50-55 anos, apresenta um tumor carcinóide de localização periférica, com diâmetro maior de 2.5cm por TC, este deve ser considerado como atípico, com um grau de certeza em 80% dos casos (150,152,153).

A presença de metástases não deve servir como critério de distinção entre CT e CA já que os CT podem apresentar-se, logo na altura do diagnóstico, com metástases ganglionares regionais (4,25,91) e, na sua evolução, podem ocorrer metástases à distância (13,58,149).

Nos CA, tal como acontece em relação aos CT, o doseamento sérico da neuroenolase específica (NSE), costuma apresentar-se normal ou só discretamente elevado (150), enquanto nos CNEGC e nos CPPC é bastante elevado, especialmente neste último grupo histológico e se a doença estiver em estadio avançado (46,89). Deste modo, o seu doseamento poderá contribuir para o diagnóstico diferencial entre os TNE menos agressivos (CT/CA) e aqueles que têm um comportamento biológico mais maligno (46,89).

Os CA apresentam uma evolução clínica mais agressiva em relação à dos CT (4,144,149), o que se traduz, na altura do diagnóstico, por uma maior percentagem de casos em estadios avançados de doença (estadios III e IV), com um compromisso ganglionar

da ordem dos 50% (91).

Em determinada fase da sua evolução, apresentam, em 66-73% dos casos, metástases locorregionais ou à distância, sendo estas, em geral, de lenta evolução (4,41,80,149), podendo os doentes manter-se assintomáticos por longos períodos (150).

Nos tumores carcinóides broncopulmonares, o prognóstico depende, essencialmente, da diferenciação (típicos/atípicos) e do estadio da doença (27,51, 144,149).

Quando operados, os CA mostram, conforme as séries, um intervalo livre de doença aos 5 e 10 anos, respectivamente, de 69% e 24-52% (Quadro III), enquanto os CT revelam, nos mesmos períodos, 95-100% e 76-87% (27,51,90,91,92). Também, aqui, a presença de metástases ganglionares (N) faz descer, proporcionalmente, aqueles valores (5,13,27,48,58, 92,106,115,120).

Apesar de revelarem uma lenta evolução, a presença de metástases à distância (M_1) diminui a sobrevida destes doentes (27,41,149). De facto, a menor percentagem de sobrevidas, aos 10 anos, deve-se a um maior número de recidivas nos CA, que costumam ser à distância e tardias em relação à intervenção cirúrgica (90,92).

Deste modo, pode sublinhar-se que os CA, em relação aos CT, costumam ser maiores, acompanhar-se de uma maior percentagem de metástases e a sobrevida é, significativamente, menor (20,30,41,50, 83,92,144,150).

São, ainda, factores de pior prognóstico (Quadro IV), o facto do doente não ter sido operado,

QUADRO IV

Factores de pior prognóstico dos tumores carcinóides (83,92,101)

- Não ter sido operado
- Estadio avançado (III/IV)
- Maiores dimensões (> 3,cm diâmetro)
- Presença de N
- Invasão vascular
- Atípicos *versus* Típicos
- Invasão intraluminal *versus* Invasão extrabrônquica
- Aneuploidia
- Fase S
- Conteúdo em ADN

comprovar-se invasão vascular, a invasão intraluminal *versus* extrabrônquica e, a nível celular, maior percentagem de aneuploidia, de fase S e do conteúdo em ADN (101). As mitoses, que são muito raras nos CT, têm uma maior frequência nos CA (144), embora menos que nos CNEGC e nos CPPC (48,144). Isso obriga a que, em todo o tumor carcinóide diagnosticado, se devam pesquisar, exaustivamente, as mitoses, dado que o seu maior número arrasta um comportamento evolutivo menos favorável, com o aparecimento de metástases torácicas, ou à distância, em determinada fase da sua evolução.

A aneuploidia é mais frequente, em média, nos CA (16-79%), do que nos CT (5-32%), aumentando, significativamente, nos CNEGC (75%) e nos CPPC (85%), podendo correlacionar-se com uma maior agressividade destas neoplasias e, consequentemente, com uma menor sobrevida (67,144,158). Contudo, nem todos os carcinóides aneuploides se comportam agressivamente (67), estando, ainda, por esclarecer o verdadeiro significado do estudo, por citometria de fluxo, da ploidia do ADN, neste grupo de neoplasias (5,77).

A presença de derrame pleural não influencia, negativamente, o prognóstico destes tumores (92).

Ainda está por definir a correcta abordagem terapêutica dos CA (46), considerando-se contudo, que devem ser tratados, desde o início, como verdadeiros tumores malignos, dadas as potencialidades metastáticas que apresentam (129).

Tal como acontece nos CT, a cirurgia é a única terapêutica potencialmente curativa dos CA (46).

A sua malignidade implica ressecções mais alargadas do que nos CT (lobectomia/pneumectomia em 85% dos casos), embora alguns AA defendam uma cirurgia mais conservadora em estadios precoces da doença por, em grande percentagem dos doentes, os tumores serem periféricos (150) e as recidivas se fazerem, mais frequentemente, por disseminação metastática (91,107).

Deve incluir um "esvaziamento" ganglionar cuidadoso e extenso, para um correcto estadiamento da doença e uma adequada abordagem de eventual terapêutica adjuvante (5,90,91).

Mesmo com metástases ganglionares, se estas forem completamente ressecadas, os doentes apresen-

tam longos períodos livres de doença (90,150).

Apontados, por alguns, como resistentes à Qt ou à Rt (27,33), aquela, com esquemas comuns aos dos CPPC, é activa, encontrando-se menores respostas que nestes tumores, mas mais que nos CT (90,91) – 67% de respostas nos CA *versus* 7% nos CT, quando se utiliza um esquema de *cisplatin*+etoposido (94) –, mas o seu papel, em termos de benefícios clínicos (aumento da sobrevida) são controversos, dada a variabilidade de respostas encontradas (5,46,90).

Sugere-se a sua inclusão, como terapêutica adjuvante à cirurgia, quando existe doença N ou M (27,46,47,91), tendo sido encontradas longas sobrevidas, entre 2 e 15 anos, na doença metastática que respondeu à Qt (47,107).

À luz dos nossos conhecimentos actuais, se é correntemente aceite que a Qt (\pm Rt) adjuvante à cirurgia, se justifica nos estadios III e IV, já nos estadios I e II, aparentemente controlados com a ressecção cirúrgica, aquela é mais problemática (91,107,150).

Com a identificação de factores preditivos de uma má evolução da neoplasia operada, como, por exemplo, o estudo da cinética celular do tumor, conteúdo em ADN ou outros marcadores, poder-se-á, no futuro, encontrar um subgrupo de doentes a quem esteja indicada a Qt adjuvante à cirurgia, mesmo em estadios precoces da doença (80).

A Rt pós-operatória, segundo alguns, não parece trazer benefícios acrescidos no controlo local da doença ou na sobrevida global dos doentes (5,27,90), podendo ter indicação para terapêutica local de metástases sintomáticas ou quando há obstrução brônquica não passível de cirurgia, isoladamente ou como complemento de laserterapia (27). No estadio III, há quem a inclua como adjuvante à Qt, o que é discutível (5,27).

CARCINOMAS NEUROENDÓCRINOS DE GRANDES CÉLULAS

Os CNEGC (50,144), também denominados carcinomas neuroendócrinos de células intermédias (43,150) apresentam características NE por M.O., as quais devem ser confirmadas por M.E. e/ou I.H.Q.

(50,144,154). Quando tal não é possível, são chamados **carcinomas pouco diferenciados, provavelmente CNEGC** (144).

O seu diagnóstico diferencial põe-se, frequentemente, com os CPPC, o que é possível fazer em termos morfológicos, e devem ser distinguidos dos CPNPC com diferenciação NE (CPNPC-NE), em que esta não é evidente por M.O., mas é demonstrada por M.E. e por I.H.Q. (144,154).

De frequência desconhecida (42,123), o que se deve à necessidade de recorrer a estudos ultraestruturais para a sua correcta caracterização (50,154), provavelmente o seu número é maior do que se supõe, isto é, encontram-se subdiagnosticados (48,154). Sabendo que os carcinomas de grandes células representam menos de 10% de todos os carcinomas broncopulmonares (89) e sendo os CNEGC uma pequena percentagem destes, podemos ter uma ideia da sua frequência relativa (144).

Incidem num grupo etário semelhante ao dos CPPC, tendo sido apontado os 64 anos como a idade média dos doentes a quem são diagnosticadas estas neoplasias (48,150). Tal como nos CPPC, a grande maioria dos doentes (>95%) é fumadora, em geral grandes fumadores, com uma carga tabágica menor que naqueles (46,48,144,150). Também, aqui, predomina o sexo masculino, talvez, numa proporção de 3:1 (46).

Em geral, têm uma localização periférica, ou na zona média do campo pulmonar, e costumam ter um diâmetro superior a 3 cm, tendo sido descritos tumores com dimensões entre 1.5 e 8 cm (48,150). Alguns, podem necrosar (48).

Com uma apresentação clínica e imagiológica indistinguível dos carcinomas brônquicos em geral (126,150), não tem sido descrita nos CNEGC, a secreção ectópica de hormonas e as respectivas síndromes (96,144,149,150), ao contrário do que acontece, em maior ou menor percentagem, nos restantes tipos de TNE (65,144).

A endoscopia respiratória, só raramente, revela massas endobrônquicas e, tal como os CPPC, mostra, frequentemente, um aspecto infiltrativo submucoso (150).

Assim como acontece nos CPPC, também aqui, os valores séricos da NSE costumam estar elevados,

encontrando-se mais altos na doença metastática (150).

Com uma história natural muito semelhante à dos CPPC, a sua agressividade é um pouco menor à destes TNE e superior à dos CA, assim como à dos carcinomas de grandes células sem diferenciação NE (45,48,118,150,154).

A grande maioria, apresenta metástases locorreionais e/ou à distância, com uma evolução rapidamente fatal, entre os 16-18 meses (143,144,149). Quando diagnosticados em estadio I ou II, e são passíveis de cirurgia completa, apresentam melhor prognóstico, embora pior do que o dos carcinomas de grandes células sem diferenciação NE, operados no mesmo estadio (150).

Na globalidade dos estadios – incluindo os estadios I e II operados –, só uma pequena percentagem sobrevive mais de 3 anos (44,150). Contudo, há (raros) casos descritos com longa duração, apontando-se um que levou 8 anos para recidivar (144,150).

Apesar dos dados actualmente disponíveis apontarem para um mau prognóstico, com uma evolução situada entre os CA e os CPPC (50,96,149,150), são necessárias grandes séries de doentes para determinar a sua sobrevida média (63,96,144,149,150). Em geral, a causa de morte destes doentes é por metastização à distância (150).

Dada a raridade com que são diagnosticados, ainda não foi possível definir a terapêutica ideal destas neoplasias, sendo necessárias largas séries de doentes para o fazer (63,96,144,149,150).

Atendendo ao seu comportamento biológico agressivo, muito semelhante ao dos CPPC (150) e havendo a constatação que, na doença metastática, existem respostas à Qt com os mesmos esquemas (como a associação *cisplatinum*+etoposido, ciclofosfamida+adriamicina+vincristina, ciclofosfamida+carboplatinum+etoposido ou *cisplatinum*+ifosfamida+etoposido) utilizados para aqueles tumores (45,128), há quem preconize que todos os doentes devem fazer Qt, mesmo nos estadios precoces da doença, em que ela será adjuvante à cirurgia (50,97,118,150).

A indicação da Rt remete-nos para uma discussão semelhante à que fazemos nos CPPC.

Como veremos, alguns AA, referem que nos CPNPC, a diferenciação NE corresponde a um factor de prognóstico desfavorável (12,72). Contudo, o significado em separar os CNEGC dos carcinomas de grandes células com diferenciação NE, ainda está por definir.

CARCINOMAS PULMONARES DE PEQUENAS CÉLULAS

Os CPPC representam 20-25% dos carcinomas brônquicos (65,80).

Com um predomínio marcado no sexo masculino, há quem afirme que a sua frequência está a aumentar no sexo feminino (145).

Atingindo grupos etários semelhantes aos dos restantes carcinomas brônquicos, a maioria dos doentes (95-100%) é fumadora, com uma carga tabágica ainda maior que nos CNEGC (80,144). Tal como acontece nestes tumores, o hábito tabágico é, indiscutivelmente, o factor etiológico *major*, tendo sido demonstrada uma associação entre o número de cigarros fumados por dia e os anos que o doente fumou e a probabilidade em vir a sofrer de CPPC (65).

Clinicamente, apresentam-se com sintomas e sinais relacionados com o envolvimento local ou à distância do tumor, que reflectem a sua localização primitiva e o forte componente sistémico (65,126).

É a neoplasia endócrina maligna mais frequente no Homem (33), sendo o tumor broncopulmonar que mais vezes se associa à produção de hormonas e que costuma apresentar um maior número de síndromes paraneoplásicas (65,128), algumas das quais podem antecipar o diagnóstico da neoplasia meses ou anos (144).

Em mais de 2/3 dos casos são centrais, com metastização regional e à distância muito precoce, apresentando-se, em menos de 5% dos casos, como nódulo pulmonar periférico (65,76).

A endoscopia respiratória pode revelar massas endobrônquicas mas, muito caracteristicamente, o tumor costuma infiltrar a submucosa brônquica e o tecido peribrônquico (27). Assim, a obstrução brônquica, quando existe, dá-se, em geral, por compressão

circunferencial e, menos frequentemente, por lesões endobrônquicas (65).

O seu diagnóstico é realizado pela análise histopatológica de tecido de biópsia brônquica, análise citológica de secreções brônquicas, do lavado broncoalveolar, de expectoração ou de tecido colhido por punção aspirativa (65). Muito raramente, o diagnóstico é cirúrgico (76).

O material colhido por biópsia pode ser esmagado pelo *forceps* e a fina agulha usada para a punção aspirativa pode distorcer os aspectos morfológicos das células obtidas para exame pelo que, muitas vezes, é difícil o diagnóstico diferencial de CPPC com outros grupos histológicos de cancro do pulmão (65). Pode ser uma das razões que explicam o facto de não encontrarmos diferenciação neuroendócrina em todos os CPPC, apesar do seu indubitável fenótipo NE (28,42,103).

Segundo a classificação da O.M.S. (Quadro V), são descritos três subtipos destes tumores. Dado que existia muita controvérsia em relação ao valor prognóstico dos subtipos *oat-cells* e intermediário (11,61), e ter sido individualizada a forma mista de carcinoma de pequenas células/grandes células (PC/GC) com uma má resposta à Qt e uma curta sobrevida (54,55,56), a *International Association for the Study of Lung Cancer* (I.A.S.L.C.) recomendou uma subdivisão dos CPPC em que o carcinoma de pequenas células puro corresponde ao *oat-cells* e ao intermediário da classificação clássica, introduz a forma mista (PC/GC) e mantém o tipo combinado (34,54,65,120,136,146,156,158).

Não é consensual se estes subtipos têm prognósticos diferentes (11,31,88,120). São contraditórios os estudos que comparam o tumor misto PC/GC com o pequenas células puro, havendo uns que lhe atribuem melhor prognóstico, enquanto outros não (11,31,55,110).

No que se refere ao tipo combinado (com carcinoma epidermoide ou adenocarcinoma), também não existem provas de uma eventual diferença clínica, prognóstica e na resposta à terapêutica, apontando, alguns, em relação ao PC puro, um benefício da forma combinada na doença ressecada (88).

Em biópsias tumorais de doentes não tratados, correspondem (Quadro V), respectivamente, a 90% (PC puro), 4-8% (misto PC/GC) e 1% (combinado) (65,120,136).

É uma classificação (Quadro V) com suporte clínico e experimental, mas são precisos mais estudos para saber se aqueles subtipos têm significado prognóstico (11,120), correspondendo bem às três culturas diferentes que se obtiveram *in vitro* com tecidos de CPPC (23,34,36,120,139). A forma **clássica** correlaciona-se com o tipo *oat-cells*. A forma **variante**, que é menos frequente, assemelha-se com a do tipo misto PC/GC e pode estar associada à amplificação do oncogene *myc*, cresce mais rapidamente que a forma clássica, costuma se radio e quimiorresistente e ter um mau prognóstico (33,36,55,56,109,120,124,139). Pode desenvolver-se a partir do CPPC puro, especialmente, se submetido a Qt, ou de carcinomas mistos PC/GC (120). A forma **multipotente** é a que se desenvolve menos frequente-

QUADRO V

Classificação de carcinomas pulmonares de pequenas células (34,54,65,120,136,146,156,158)

O.M.S.	O.M.S./I.A.S.L.C.	Linhas celulares
<i>Oat-cells</i>	P.C. Puro (90%*)	Clássica
Intermediário		
	Misto P.C./G.C. (4-6%*)	Variante
Combinado (com adenoc. ou carc. epidermoide)	Combinado (1-3%*)	Multipotente

* Em biópsias tumorais de doentes não tratados

mente, diferenciando-se espontaneamente em células escamosas, de adenocarcinoma ou de pequenas células.

Considera-se que, as raras lesões (<5%) de CPPC, com localização periférica, não correspondem, em geral, à forma clássica, mas a linhas celulares variantes ou carcinomas mistos PC/GC (158).

Dos marcadores séricos mais estudados, encontra-se a NSE, cuja elevação é encontrada na maior parte dos CPPC (24,93,117). Contudo, essa característica não se restringe a este tipo de tumores, podendo demonstrar-se em cerca de 25% dos CPNPC, noutros tumores pulmonares NE e em outros tumores de origem NE, como nos neuroblastomas (79,135). O seu doseamento sérico poderá contribuir para o diagnóstico, estadiamento, monitorização terapêutica e prognóstico destes tumores (79,95,113,130,135,138,140).

Dado o curto tempo de duplicação e a grande capacidade de metastizar precocemente, na altura do diagnóstico, 60-70% dos doentes com CPPC apresentam doença extensa (DE), enquanto 30-40% revelam doença localizada (DL), predominando, deste modo, os estadios IIIB e IV (65,133,144,150).

Os doentes não tratados apresentam sobrevidas muito curtas, respectivamente (Quadro VI), 3 meses e 1.5 meses, na DL e na DE, enquanto os doentes submetidos a Qt±Rt apresentam, nos mesmos estadios, sobrevidas entre 10-16 meses (±14 meses) e 6-11 meses (±7 meses) (143).

O estadio da doença é o determinante mais importante na sobrevida destes doentes (65,146). Outros factores consistentemente associados a uma longa

QUADRO VI

Sobrevida dos carcinomas pulmonares de pequenas células (143)

	DL	DE
Não tratada	3 M	1-5 M
Sob Qt/Rt	10-16 M (± 14 M)	6-11 M (± 7 M)
M-Meses	DL-Doença Limitada	
Qt-Quimioterapia	DE-Doença Extensa	
Rt-Radioterapia		

sobrevida incluem (Quadro VII) um bom *performance status*, o sexo feminino e o doseamento de desidrogenase láctica sérica dentro da normalidade (65,158). Algumas vezes apontados como estando associados a uma longa sobrevida, incluem-se o valor sérico de sódio dentro da normalidade, ausência de derrame pleural, idade mais jovem do doente, ausência de metástases hepáticas ou cerebrais, testes de função hepática normais e menor número de locais de metastização (65).

Em 75-85% dos casos há aneuploidia, mas tal não parece relacionar-se com o prognóstico (158), contrariamente ao que acontece com outras características como, por exemplo, o alta relação núcleo/citoplasma (63). O índice mitótico é semelhante ao dos CNEGC, o que se relaciona com uma maior agressividade destes tumores (144). Apesar de serem imunorreactivos para os marcadores neuronais, são menos que outros TNE, o que confirma a constatação de que, sob um ponto de

QUADRO VII

Factores de prognóstico dos carcinomas pulmonares de pequenas células (65)

Consistentemente associados a longas sobrevidas	Inconsistentemente associados a longas sobrevidas
- Bom <i>performance status</i>	- Na sérica normal
- Doença limitada	- Ausência de derrame pleural
- Sexo feminino	- Idade mais jovem
- LDH sérica normal	- Ausência de metástases hepáticas
	- Ausência de metástases cerebrais
	- Testes de função hepática normais
	- Menor número de locais de metastização

vista diagnóstico e prognóstico, quanto mais maligno é um tumor, menos resultados I.H.Q. positivos revela para antígenos neuronais e para peptídeos hormonais (28,120).

A análise da p53 nos TNE tem revelado que, enquanto os CT são negativos no que se lhe refere, já os CA mostram alguma positividade, revelando os CNEGC e os CPPC uma positividade difusa e bastante intensa, o que sugere uma grande afinidade entre estes dois subgrupos de tumores e uma maior proximidade entre os CT e os CA, do que entre estes últimos e aqueles dois (143).

A chave da terapêutica dos CPPC é a poliquimioterapia citostática (65) com agentes comprovadamente activos nestas neoplasias, sendo os esquemas mais vezes usados compostos por ciclofosfamida+adriamicina+vincristina/vindesina (CAV), *cisplatinum*+etoposido (PE), ciclofosfamida+carboplatinum+etoposido ou *cisplatinum*+ifosfamida+etoposido (PIE) (19,65,66). Outros fármacos podem ser associados como o teniposido ou a epirubicina (64,141). Isoladamente, o *carboplatinum*, a ifosfamida e o etoposido, são os agentes que têm revelado maior percentagem de respostas no CPPC (64,65).

Com estes esquemas, atingem-se respostas (RC+RP) de 80% na DL e 75% na DE (Quadro VIII),

QUADRO VIII

Respostas e sobrevidas à Qt dos carcinomas pulmonares de pequenas células

Respostas	DL	DE
RC	50%	20-25%
RP	30%	50%
RC+RP	80%	70-75%
Sobrevida	14 M	7 M
2 anos	20-25%	raros
3 anos	15-20%	0
RC-Resposta completa	Toxicidade grave: 25% dos doentes (Mortes: 2-5%)	
RP-Resposta parcial		

sendo de 50% de RC na DL e 20-25% na DE, com uma sobrevida média na DL ≥ 14 meses (20-25% livres de doença aos 2 anos) e >7 meses na DE, raramente

atingindo 2 anos livres de doença neste estadio (19,46,65,66).

Dada a agressividade destes tumores, aceita-se, como normal, um certo grau de toxicidade, nomeadamente mielossupressão, sendo significativa em 25% dos doentes e responsável por uma mortalidade devida à Qt entre 2-5% (125,141).

Defende-se que, quanto mais sensível o tumor se revela aos agentes oncostáticos (Qt/Rt), maior é a sobrevida dos doentes (22,45,80,102).

Deste modo, qualquer novo esquema a utilizar no tratamento dos CPPC, deverá ser responsável por respostas terapêuticas em mais de 70% dos casos (RC+RP) com uma sobrevida média entre 7 e 14 meses (125,141).

Apesar dos bons resultados (RC ou RP) com a Qt, 95% dos doentes vem a morrer pela sua neoplasia, sendo raros aqueles que atingem os 5 anos (65).

No sentido de impedir a resistência cruzada entre fármacos e melhorar os seus resultados, várias estratégias têm sido utilizadas, como a Qt alternante, em que se prescrevem duas combinações, A e B, de citostáticos (por exemplo, CAV/PE) na forma ABA-BAB, ou a Qt sequencial, em que aquelas combinações se administram na forma AAABBB. Contudo, não se encontraram vantagens nestas abordagens (65,105,141). Os estudos que mostraram benefícios, com a Qt alternante ou a sequencial, na DL (mas não na DE), não esclareceram se tal se deve à maior sensibilidade da neoplasia em fases precoces de doença ou à associação da Rt nesse estadio (65).

Outra estratégia foi a administração dos fármacos com uma intensificação de dose em relação à convencional ou a redução dos intervalos entre as diferentes administrações, no sentido de impedir o aparecimento de linhas celulares resistentes à terapêutica, o que é limitado pela toxicidade hematológica (141). Actualmente, com o uso dos factores de crescimento (G-CSF) ou da re-infusão de células progenitoras do sangue periférico (PBPCs), esse facto pode ser grandemente minimizado (14,75,141), mas continuamos sem saber se esta abordagem terapêutica é benéfica no CPPC, havendo AA que encontraram um aumento de sobrevida na DL, mas não na DE, quando se aumenta a dose

convencional dos fármacos em cerca de 20-25% (65,141). O mesmo aconteceu em doentes que fizeram Qt semanal associada ao G-CSF (65).

Sabe-se que não há vantagem, em termos de sobrevida, em prolongar a terapêutica citostática para além dos 6 ciclos (19,65,132,141). Em caso de recidiva precoce utilizar um novo esquema, enquanto na tardia se poderá optar pelo esquema inicial (37,141).

No sentido de aumentar o controlo local da doença, tem-se preconizado a associação de Rt torácica, com uma diminuição da falência local de 25-30%, levando a uma maior sobrevida na DL, se administrada precocemente, mas não na DE, em que a Rt só tem indicação como terapêutica paliativa (19,66,141). Não está provado se a Rt, em regime alternante com a Qt, tem vantagens em relação ao regime sequencial (65,108). Na forma concorrente (Qt+Rt simultaneamente), uma metanálise recente revelou um aumento de sobrevida de cerca de 5% aos 2 e 3 anos na DL, quando comparada com a Qt isolada (65), havendo nesses casos uma iatrogenia maior e um aumento do número de mortes atribuídas à terapêutica (65).

Mas não devem ser considerados dados definitivos, assim como não se provou que a aplicação de altas doses, de hiperfraccionamento, ou do fraccionamento acelerado, tenha influência na sobrevida dos doentes (141).

Por este motivo, preconiza-se que a dose total de 45-55 Gy, com fraccionamento convencional, continue a ser a terapêutica a seguir nestas condições (81).

A irradiação profiláctica cerebral – 20-30 Gy em 10-15 fracções durante 2-3 semanas – dada nos doentes em remissão completa, pós cirurgia e/ou Qt± Rt, produz uma diminuição da incidência de metástases cerebrais, local de recidiva tumoral em 40-50% dos casos, mas não parece trazer benefícios em termos de sobrevida, pelo que a sua indicação é discutível (60,65,141). Nos protocolos em que é aplicada, a Rt deve ser desfasada da Qt, para evitar a probabilidade de iatrogenia a nível do sistema nervoso central (65).

Foram implementados estudos para saber se a cirurgia tinha interesse na DL que responde à Qt, referindo-se que a ressecção do tumor não melhora a sobrevida dos doentes nem influência o modo como a

neoplasia vai recidivar, pelo que não se defende esta estratégia (39,78,121).

No estadio precoce da doença, a cirurgia goza de um importante papel, quando complementada por Qt(±Rt) adjuvante (38,61,65,66,70,80,117), conforme foi observado em doentes em estadio T₁N₀M₀, em que 60% dos doentes se encontravam livres de doença aos 5 anos (78,122,123).

Nestes casos, o objectivo da cirurgia, é obter um melhor controlo local da doença do que na modalidade de Qt+Rt isoladas, não tendo sido encontradas vantagens em fazer Qt neoadjuvante à cirurgia (121). Outros AA, encontraram 78% de doentes vivos aos 2 anos após cirurgia seguida de Qt, sem doença N (69). Em situações mais evoluídas de T e de N o prognóstico é pior, como acontece com os CA (70,71,80).

Por este motivo, aquela abordagem deve ser sempre precedida da realização de uma mediastinoscopia na avaliação pré-operatória, para negar a presença de gânglios positivos, que vão comprometer grandemente o resultado da cirurgia (71,122).

A resposta dos CPPC à Rt torácica, como única modalidade terapêutica (±60 Gy na forma convencional), é de 75%, controlando a doença local e, só muito raramente, levando a longas sobrevidas na DL (65).

Contudo, tal como na cirurgia, a Qt é sempre mandatória, salvo se há contra-indicação médica ou recusa do doente (21,59,150).

Na DE, a Rt tem unicamente indicação como terapêutica paliativa em locais específicos, como é o caso das metástases craneoencefálicas (30-40 Gy em 2-4 semanas), devendo, nestes casos, a Qt ser iniciada sem atrasos (65).

Apesar de alguns esquemas de Qt (como o PE) serem activos nas metástases cerebrais, a Rt é sempre impriscindível nesta situação clínica (65).

Outros casos a considerar, são metástases ósseas, em pontos de tracção passíveis de fractura e/ou dolorosas, de compressão medular, obstrução brônquica ou síndrome da veia cava superior, quando não responde à Qt isoladamente (65,125).

Nos raros casos de sobrevida prolongada (cerca de 4-8% aos 5 anos, segundo várias séries), podem apresentar recidiva tumoral, cuja probabilidade vai

diminuindo sucessivamente a partir dos 2 anos, sendo mínima aos 5 anos (65). A grande maioria dos longos sobreviventes, após uma terapêutica com sucesso do CPPC (cirurgia e/ou Qt), vem a ter uma segunda neoplasia relacionada, em geral, com a inalação do tabaco e localizada às vias aéreo-digestivas (65).

No pulmão trata-se, mais frequentemente, de um carcinoma não de pequenas células (CPNPC), com uma probabilidade de ocorrer, a partir dos 2 anos, de 3-5%/doente/ano (65), isto é, 10 vezes superior à de um indivíduo fumador que nunca sofreu de cancro do pulmão, e com um risco de 50% aos 8 anos (158). Dado que, em geral, o doente está sob vigilância médica, é muito provável que o tumor seja detectado em fase cirúrgica, pelo que o seu diagnóstico histopatológico e estadiamento devem ser rigorosos (65).

CARCINOMAS PULMONARES NÃO DE PEQUENAS CÉLULAS COM DIFERENCIAÇÃO NEUROENDÓCRINA

Também conhecidos por tumores endócrinos pulmonares atípicos (51,93,102), correspondem, conforme os AA (2,12,21,45,53,78,83,84,102,137,144), aos 10-30% dos CPNPC da classificação da O.M.S. (156) — embora, inicialmente, se apontassem valores mais baixos (93,120) — que por estudos I.H.Q. ou ultraestruturais, demonstram características NE, não suspeitadas por M.O. (102). Alguns, encontraram essa diferenciação mais nos adenocarcinomas (12,137).

Com uma carga tabágica, distribuição etária e por sexos, semelhante à dos CPNPC (21), apresentam-se clínica e radiologicamente mais frequentemente como estes do que como os CPPC (102).

De facto, crescem mais lentamente e estão mais vezes localizados na altura do diagnóstico, pelo que a distribuição por estadios, na apresentação da doença, costuma ser semelhante à dos CPNPC (21,102).

Contudo, um estudo retrospectivo e prospectivo, realizado em doentes operados com CPNPC-NE, revelou maior número de doentes com envolvimento ganglionar, especialmente N₂, e mais vezes metástases (quando existe a demonstração de dois ou mais marca-

dores NE) do que nos CPNPC não NE, o que levou os respectivos AA a concluir que o comportamento destes tumores seria mais semelhante ao dos CPPC (137).

Põe-se a questão se os CPNPC-NE terão um comportamento agressivo, semelhante ao dos CPPC e se, como estes, são mais quimiossensíveis (53,137), ou tal diferenciação não tem relevo clínico, traduzindo unicamente a heterogeneidade intra e inter-tumoral que caracteriza o cancro do pulmão (118,127).

Dado que ainda não existem respostas definitivas a essa questão, também não está esclarecido o verdadeiro impacto da diferenciação NE nos CPNPC, em termos de factores de prognóstico, assim como a terapêutica ideal a instituir a estes doentes (102,118,120).

Tal como nos CPNPC, a terapêutica de eleição é a cirurgia, devendo ser o nosso objectivo prioritário, caso o estadio da doença o permita (102).

No estudo que referimos, em doentes operados, a diferenciação NE não condiciona a sobrevida dos doentes, embora tivessem maior capacidade metastizante (137).

O mesmo foi comprovado por outros, em que, numa série de doentes operados, a caracterização NE dos tumores não foi um factor prognóstico para prever a recidiva tumoral ou a sobrevida dos doentes (85), contrariamente com o que aconteceu com a imunoreactividade para o CEA, que se relacionou com um maior intervalo livre de doença até à recidiva tumoral, e com a mucina, que revelou um menor intervalo livre de doença (85).

Noutro estudo retrospectivo (12), também em doentes operados, os tumores sem diferenciação NE, não revelaram melhor sobrevida após a cirurgia, o que foi comprovado por uma série maior de doentes (72).

No tumor parcialmente ressecado, ou com invasão loco-regional não operado, ainda não está estabelecido o papel da Rt torácica (102).

O lugar da Qt também não está definido.

A caracterização NE nos CPNPC, tem sido associada a um relativo pior prognóstico (12,118), com uma melhor resposta à Qt, quando comparada com os CPNPC sem marcadores NE (45,56,74,86).

A presença de dois ou mais marcadores NE relacionou-se com uma melhor sobrevida, independen-

temente da resposta terapêutica, o que não tem uma razão biológica clara (18,45).

Estudos retrospectivos e prospectivos, comprovaram uma maior resposta à Qt nos tumores NE, mas sem uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida, embora se notasse uma tendência para esta ser maior nos referidos doentes (12,21,124,159).

Num estudo retrospectivo (21), não se encontrou diferença na resposta entre os tumores NE e não-NE, embora se verificasse maiores sobrevidas nos doentes com reactividade positiva para a NSE o que não foi comprovado por outros (12). Isto vem corroborar o conceito de que a resposta objectiva nos CPNPC não será tão importante como factor de prognóstico como se pensava (18), podendo a estabilização da doença ter o mesmo significado que aquela. Nestes doentes, houve um subgrupo que respondeu melhor. Tal facto foi relacionado com a ausência de expressão da glicoproteína P, com marcadores NE positivos, o que também se verifica nos CPPC, que não exprimem aquela glicoproteína e são sensíveis à Qt (21).

A importância deste facto não está esclarecida, até porque só um pequeno número de CPNPC exprime glicoproteína P, pelo que deverá haver outra razão para a fraca resposta à Qt nestes doentes (21). Estudos prospectivos, mais alargados, poderão avaliar se existe relevo clínico na ausência de expressão de glicoproteína P, na presença de diferenciação NE e se tal possibilitará seleccionar um subgrupo de doentes que poderá beneficiar da Qt (21).

A maior sensibilidade dos CPNPC-NE à Qt, também foi demonstrada *in vitro* (157). Em linhas celulares estudadas *in vitro*, os CPNPC-NE revelaram sensibilidade aos oncostáticos, semelhante à dos CPPC (35), o que faria supor que, *in vivo*, estes tumores seriam, tal como os CPPC, sensíveis à Qt, utilizando esquemas comuns (45).

Contudo, nos CPNPC-NE as respostas terapêuticas *in vivo* são menores que nos CPPC que, como vimos,

costumam ser superiores a 70% (45,102).

Foi demonstrado que, nos doentes com CPNPC, a presença de níveis séricos elevados de NSE, se correlacionava com uma maior sensibilidade à Qt, o que será mais um dado a sugerir uma quimiosensibilidade acrescida dos CPNPC-NE (3,45).

Face à discrepância dos resultados de alguns dos estudos indicados, e para melhor definir o verdadeiro significado da diferenciação NE nos CPNPC, é necessário implementar estudos prospectivos, que abarquem grandes séries de doentes, criteriosamente randomizados, em que se inclua um painel de marcadores NE sensíveis e específicos, cuja estratificação deve ser bem delineada (16,17,21,42,45,56,73,84,118). Deste modo, poder-se-á avaliar, com rigor, se a referida diferenciação tem significado prognóstico, independentemente do estadio da doença, do *performance status* do doente, e de outros factores clínicos preditivos da evolução da neoplasia (57,131). Também, poderemos avaliar se estes tumores respondem mais à Qt e se os doentes vivem mais tempo como resultado dessas terapêuticas (56).

CONCLUSÕES

Do que foi referido, podemos fazer algumas considerações:

- existe um espectro de TNE do pulmão que vai desde os CT, os menos agressivos, até aos CPPC, os mais malignos.
- na suspeita de se tratar de um TNE do pulmão, por M.O., este deve ser referenciado a um centro especializado no sentido de ser estudado por M.E. e I.H.Q.
- são necessários estudos prospectivos randomizados, com largas séries de doentes, para se avaliar o verdadeiro impacto da diferenciação NE no que se refere ao prognóstico e resposta à terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. ABDI EA, GOEL R, BISHOP S, BAIN GO. Peripheral carcinoid tumours of the lung: A clinicopathological study. *J. Surg Oncol* 1988; 39:190-196.
2. ADDIS BJ. Neuroendocrine differentiation in lung carcinoma. *Thorax* 1995; 50:113-115.
3. ARIYOSHI Y et al. Therapeutic significance of neuron-specific enolase (NSE) in lung cancer. *Proc Am Assoc Clin Oncol* 1986; 5:23 (Abstr).
4. ARRIGONI MG, WOOLNER LB, BERNATZ PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64:413-421.
5. ARROLIGA AC, CARTER D, MATTHAY RA. Other primary neoplasms of the lung. In Bone RC et al (eds). *Pulmonary and Critical Care Medicine* [Vol I, Part H: Neoplasms of the Lungs. Matthay RA (ed)]. Mosby. St. Louis 1994, pp. 1-5.
6. AZEVEDO-BERNARDA R. Avanços técnicos na caracterização do cancro do pulmão. *Via Pneumológica* 1992; V (2):139-143.
7. BATES SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Annals Intern Med* 1991; 115:623-638.
8. BAYLIN SB, GAZDAR AF. Endocrine biochemistry in the spectrum of human lung cancer: Implications for the cellular origin of small cell carcinoma. In Greco FA, Oldham RK, Bunn PA Jr (eds). *Small cell lung cancer*. New York, Grune and Stratton, 1981, pp 123-145.
9. BENSCH KG, CORRIN B, PARIENTE R, SPENCER H. Oat-cell carcinoma of the lung. Its origin and relationship to bronchial carcinoid. *Cancer* 1968; 22:1163-1172.
10. BENFIELD JR. Neuroendocrine neoplasms of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:628-629.
11. BEPLER G et al. Clinical relevance of histologic subtyping in small cell lung cancer. *Cancer* 1989; 64:74-79.
12. BERENDSEN HH, LEIJ L, POPPEMA S, POSTMUS PE, BOES A, SLUITER HJ, THE H. Clinical characterization of non-small-cell lung cancer tumors showing neuroendocrine differentiation features. *J Clin Oncol* 1989; 7:1614-1620.
13. BERNSTEIN C, McGOEY J, LERTZMAN M. Recurrent bronchial carcinoid tumor. *Chest* 1989; 95:693-694.
14. BISHOP JF. The role of colony-stimulating factors in small cell lung cancer. *Lung cancer* 1993; 9 (Suppl 1): S75-S83.
15. BONIKOS DS, BENSCH KG, JAMPLIS RW. Peripheral pulmonary carcinoid tumors. *Cancer* 1976; 37:1977-1998.
16. BRAMBILLA E et al. neuroendocrine phenotype in lung cancers. Comparison of immunohistochemistry with biochemical determination of enolase isoenzymes. *Am J Clin Pathol* 1992; 98:88-97.
17. BROERS JL et al. Novel antigens characteristic of neuroendocrine malignancies. *Cancer* 1991; 67:619-633.
18. BUCCHERI G, FERRIGNO D, ROSSO A, VOLA F. Further evidence in favour of chemotherapy for inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1990; 6:87-98.
19. BUNN PA et al. Chemotherapy in small cell lung cancer: A consensus report. *Lung cancer* 1989; 5:127-134.
20. CAPRON F. Anatomopathologie des carcinomes bronchiques. Données classiques et nouveaux concepts. *Rev Prat (Paris)* 1993; 43 (7):815-819.
21. CARLES J et al. Neuroendocrine differentiation as a prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 10:209-219.
22. CARNEY DN. Lung cancer biology. *Eur J Cancer* 1991; 27:366-369.
23. CARNEY DN, GAZDAR AF, NAU M, MINNA JD. Biological heterogeneity of small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1985; 12(3):289-303.
24. CARNEY DN et al. Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. *Lancet* 1982; 1:538-585.
25. CARTER D, YESNER R. Carcinomas of the lung with neuroendocrine differentiation. *Semin Diagn Pathol* 1985; 2:235-254.
26. CHAPLEAU D, PAGE A, VERDANT A, BEAUCHAMP G, NAKHLE G. Bronchial carcinoids: Long term prognostic factors. *Can J Surg* 1991; 34(2):111-114.
27. DAVILA DG, DUNN WF, TAZELAAR HD, PAIROLERO PC. Bronchial carcinoid tumors. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:795-803.
28. DHILLON AP et al. Neural markers in carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 1985; 51:645-652.
29. ERLANDSON RA. Carcinoid and atypical carcinoid (well-differentiated neuroendocrine carcinoma) of the lung. *Ultrastruct Pathol* 1989; 13:333-339.
30. FORSTER BB, MÜLLER NL, MILLER RR, NELEMS B, EVANS KG. Neuroendocrine carcinomas of the lung: clinical, radiological, and pathologic correlation. *Radiology* 1989; 170:441-445.
31. FRAIRE AE, JOHNSON EH, YESNER R, ZHANG XB, SPJUT HJ, GREENBERG SD. Prognostic significance of histopathologic subtype and stage in small cell lung cancer. *Human Pathol* 1992; 23:520-528.
32. FRASER RG, PARÉ JAP, PARÉ PD, FRASER RS, GENEUREUX GP (eds). *Diagnosis of diseases of the chest*. Vol II. WB Saunders Company, Philadelphia, 1989, pp 1476-1497.

33. GAZDAR AF. Pathology's impact on lung cancer management. *Contemporary Oncol* 1994 (Summer): 30-35.
34. GAZDAR AF, CARNEY DN. Recent advances in the biology of SCLC, part II. In *Proceedings of the International Association for the Study of Lung Cancer*. Copenhagen, 1984, p.4.
35. GAZDAR AF, LINNOILA RJ. The pathology of lung cancer. Changing concepts and newer diagnostic techniques. *Semin Oncol* 1988; 15:215-225.
36. GAZDAR AF, McDOWELL EM. Pathobiology of lung cancers. In Rosen ST, Mulshine JL, Cuttitta F, Abrams PG (eds). *Biology of lung cancer. Diagnosis and treatment*. Marcel Dekker, Inc., New York, 1988, pp 1-42.
37. GIACCONE G. Second line chemotherapy in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1989; 5:207-213.
38. GINSBERG RJ. Surgery and small cell lung cancer-an over view. *Lung Cancer* 1989; 5:232-236.
39. GINSBERG RJ, SHEPHERD FA. Surgery for small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1995; 5 (1):40-43.
40. GIVENS CD Jr, MARINI JJ. Transbronchial needle aspiration of a bronchial tumor. *Chest* 1985; 88:152-153.
41. GOMEZ G, ESTRADA G, LEON C, RODRIGUEZ C, ALAMEDA F. Tumor carcinoide bronquial. *Arch Bronconeumol* 1985; 21:217-224.
42. GOSNEY JR, GOSNEY MA, LYE M, BUTT SA. Reliability of commercially available immunocytochemical markers for identification of neuroendocrine differentiation in bronchoscopic biopsy of bronchial carcinoma. *Thorax* 1994; 50:116-120.
43. GOULD VE, LINNOILA RJ, MEMOLI VA, WARREN WH. Neuroendocrine cells and neuroendocrine neoplasms of the lung. *Pathol Annu* 1983; 18:287-330.
44. GOULD VE, WARREN WH. Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract. *Lung Cancer* 1994; 11 (Suppl 2): 199-200.
45. GRAZIANO SL et al. The use of neuroendocrine immunoperoxidase markers to predict chemotherapy response in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1398-1406.
46. GROTE TH, MACON WR, DAVIS B, GRECO FA, JOHNSON DH. Atypical Carcinoid of the lung. A distinct clinicopathologic entity. *Chest* 1988; 93 (2):370-375.
47. HAINESWORTH JD. Clinical approach to neuroendocrine neoplasia. Educational Book, ASCO, Dallas (Texas), 1994, pp 249-251.
48. HAMMAR SP. Common neoplasms. In Dail DH, Hammar SP, Colby TV (eds). *Pulmonary pathology tumors*. Springer-Verlag, New York, 1994, pp 85-136.
49. HAMMAR S, BOCKUS D, REMINGTON F, COOPER L. Unusual spectrum of neuroendocrine lung neoplasms. *Ultrastruct Pathol* 1989; 13:315-360.
50. HAMMOND ME, SAUSE WT. Large cell neuroendocrine tumors of the lung. Clinical significance and histopathologic definition. *Cancer* 1985; 56:1624-1629.
51. HARPOLE Jr DH, FELDMAN JM, BUCHANAN S, YOUNG WG, WOLFE WG. Bronchial carcinoid tumors: A retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:50-55.
52. HAVENS M, KOSINSKI R, COHEN P, ORENSTEIN JM. Atypical endocrine tumors of the lung: A histologic, ultrastructural, and clinical study of 19 cases. *Human Pathol* 1986; 17:1264-1277.
53. HIRSCH FR. The clinical implication of neuroendocrine markers in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994; 11 (Suppl 2): 201-202.
54. HIRSCH FR, MATTHEWS MJ, AISNER S et al. Histopathologic classification of small cell lung cancer. Changing concepts and terminology. *Cancer* 1988; 62:973-977.
55. HIRSCH FR, STERLIND K, HANSEN HH. The prognostic significance of histopathologic subtyping of small cell carcinoma of the lung according to the classification of the World Health Organization. A study of 375 consecutive patients. *Cancer* 1983; 52:2144-2150.
56. HIRSCH FR, RYGAARD K. The role of the pathologist in the management of lung cancer in the 90's. *Lung Cancer* 1993; 9:111-118.
57. HIRSCH FR, SKOV BG. Neuroendocrine characteristics in bronchogenic adenocarcinoma and its clinical relevance. *Lung Cancer* 1993; 9:89-96.
58. HURT R, BATES M. Carcinoid tumors of the bronchus: a 33 year experience. *Thorax* 1984; 39:617-623.
59. IANNUZI MC, SCOGGIN CH. Small cell lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:593-608.
60. IHDE DC. Prophylactic cranial irradiation: Current controversies. *Lung cancer* 1993; 9 (Suppl 1):S69-S74.
61. ISHIDA T et al. Surgical treatment of patients with small cell carcinoma of the lung: A histochemical and immunohistochemical study. *J Surg Oncol* 1989; 40:188-193.
62. ISHIDA T et al. Carcinoid tumor of the lung: Clinicopathological and immunochemical studies. *Eur Surg Oncol* 1992; 18:180-187.
63. JACKSON-YORK G, DAVIS BH, WARREN WH, GOULD VE, MEMOLI VA. Flow cytometric DNA content analysis in neuroendocrine carcinoma of the lung. Correlation with survival and histologic subtype. *Cancer* 1991; 68:374-379.
64. JOHNSON DH. New drugs in the management of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1989; 5:221-231.
65. JOHNSON BE. Management of small-cell lung cancer. In Matthay RA (ed). *Lung Cancer*. Clin Chest Med 1993; 14 (1):173-187.
66. JOHNSON DH. Treatment of limited-stage small cell lung

- cancer: Recent progress and future directions. *Lung Cancer* 1993; 9(Suppl 1):S1-S19.
67. JONES DJ, HASLETON PS, MOORE M. DNA ploidy in bronchopulmonary carcinoid tumours. *Thorax* 1988; 43:195-199.
 68. KARMY-JONES R, VALLIÈRES E. Carcinoid crisis after biopsy of a bronchial carcinoid. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1403-1445.
 69. KARRER K et al. Multi-modality treatment after surgery for cure of small cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer* 1988; 4:A 153.
 70. KARRER K, ULSPERGER E. Surgery for cure followed by chemotherapy in small cell carcinoma of the lung. *Acta Oncologica* 1995; 34 (7):899-906.
 71. KARRER K et al. The importance of surgical and multimodality treatment for small cell bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:168-176.
 72. KIBBELAAR RE et al. Neural cell adhesion molecule expression, neuroendocrine differentiation and prognosis in lung carcinoma. *Eur J Cancer* 1991; 27:431-435.
 73. KIRIAKOGIANI-PSAROPOULOU P et al. The value of neuroendocrine markers in non-small cell lung cancer: A comparative immunohistopathologic study. *Lung Cancer* 1994; 11:353-364.
 74. KLATERSKY J. Therapy with cisplatin and etoposide for non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 1986; 13 (Suppl): 104-144.
 75. KLATERSKY JA, SECULIER J-P. Intensive chemotherapy of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1989; 5:196-206.
 76. KREISMAN H, WOLKOVE N, QUOIX E. Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule. *Chest* 1992; 101:225-231.
 77. KUJARI H et al. A flow cytometric analysis of 23 carcinoid tumors. *Cancer* 1988; 61:2517-2520.
 78. LAD T et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994; 106(6):320S-323S.
 79. LEDERMAN JA. Biological approaches to the therapy of lung cancer. Educational Book, ESMO, Lisbon, 1994, pp 67-71.
 80. LEQUAGLIE C, CATALDO I, PREDA F, RAVASI G. Clinical and prognostic assessment of resected neuroendocrine lung cancer at early stage. In Motta G (ed). *Lung Cancer. Frontiers in science and treatment*. Grafica LP, Genoa, 1994, pp 235-241.
 81. LICHTER AS, TURRISI AT. Small cell lung cancer. The influence of dose and treatment volume on outcome. *Semin Radiat Oncol* 1995; 5(1):44-49.
 82. LIMA R. Bronchial adenoma. Clinicopathologic study and results of treatment. *Chest* 1980; 77 (1):81-84.
 83. LINNOILA I. Pathology of non-small cell lung cancer. New diagnostic approaches. *Hemat/Oncol Clin North Am* 1990; 4(6):1027-1051.
 84. LINNOILA RJ, MULSHINE JL, STEINBERG SM et al. Neuroendocrine differentiation in endocrine and nonendocrine lung carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1988; 90:641-652.
 85. LINNOILA RI, PIANTADASI, RUCKDESCHER JC. Impact of neuroendocrine differentiation in non-small cell lung cancer. The LCSG experience. *Chest* 1994; 106 (6):367S-371S.
 86. LINNOILA RJ et al. Neuroendocrine (NE) differentiation in non-small cell lung cancer (NSCLC) correlates with favorable response to chemotherapy (CT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989; 8:248.
 87. MAGALHÃES GODINHO MT, LEITE DE NORONHA LL, MOREIRA E, ORVALHO F. *Med Torac* 1984; VII (5):117-124.
 88. MANGUM MD, GRECO FA, HAINSWORTH JD, HANDE KR, JOHNSON DH. Combined small-cell and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:607-612.
 89. MARK EJ, RAMIREZ JF. Peripheral small-cell carcinoma of the lung resembling carcinoid tumor. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109:263-269.
 90. MARTINI N, ZAMAN MB, BAINS MS, BURT ME, McCORMACK PM, RUSCH VW, GINSBERG RJ. Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1-7.
 91. MARTY-ANÉ C-H, COSTES V, PUJOL J-L, ALAUZEN M, BALDET P, MARY H. Carcinoid tumors of lung: Do atypical features require aggressive management? *Ann Thorac Surg* 1995; 59:78-83.
 92. McCAUGHAN BC, MARTINI N, BAINS MS. Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:8-17.
 93. McDOWELL EM, WILSON TS, TRUMP BF. Atypical endocrine tumors of the lung. *Arch. Pathol Lab Med* 1980; 105:20-28.
 94. MOERTER CG, KVOLS LK, O'CONNEL MJ, RUBIN J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68:227-232.
 95. MOOI WJ, DINGEMANS K, Van ZANDWIJK N. Prevalence of neuroendocrine granules in small cell lung carcinoma. Usefulness of electron microscopy in lung cancer classification. *J Pathol* 1986; 149 (1):41-47.
 96. MOOI WJ, DEWAR A, SPRINGALL D, POLAK JM, ADDIS BJ. Non small cell lung carcinomas with neuroendocrine features. A light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study of 11 cases. *Histopathology* 1988; 13:329-337.

97. MOOI WJ et al. The "grey area" between small-cell and non-small cell carcinomas. Light and electron microscopy versus clinical data in 14 cases. *J Pathol* 1986; 149(1):49-54.
98. MOUNTAIN CF. New prognostic factors in lung cancer. Biologic prophets of cancer cell aggression. *Chest* 1995; 108:246-254.
99. MÜLLER LC, GASSER R, HUBER H, KLINGLER A, SALZER GM. Neuron-specific enolase (NSE) in small-cell lung cancer: Longitudinal tumor marker reevaluation. *Lung Cancer* 1992; 8:29-36.
100. MULSHINE J et al. Preliminary report of a prospective trial of neuroendocrine (NE) marker analysis and in vitro drug sensitivity (IVDS) testing in patients (PTS) with non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987; 713 (Abstr).
101. NAGGAR AK et al. Typical and atypical bronchopulmonary carcinoids. A clinicopathologic and flow cytometric study. *Am J Clin Pathol* 1991; 95:828-834.
102. NEAL MH, KOSINSKI R, COHEN P, ORENSTEIN JM. Atypical endocrine tumors of the lung: A histologic, ultrastructural, and clinical study of 19 cases. *Hum Pathol* 1986; 17:1264-1277.
103. NORHEIM I et al. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg* 1987; 206(2):115-125.
104. OKIKE N, BERNATZ PE, WOOLNER LB. Carcinoid tumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1976; 22:270-275.
105. ØSTERLIND K. Alternating or sequential chemotherapy in small cell lung cancer?. *Lung Cancer* 1989; 5:173-177.
106. PAL V, FRIGYES K, ATTILA C. Surgical treatment of bronchial carcinoid tumours. Radical surgery-prognosis. *Int Surg* 1991; 76 (2):98-100.
107. PALADAGU RR, BEFIELD JR, PAK HV, ROSS RK, TEPLITZ RL. Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas. A new classification schema for typical and atypical carcinoids. *Cancer* 1985; 55:1303-1311.
108. PAYNE DG et al. The role of thoracic radiation therapy in small cell carcinoma of the lung: A consensus report. *Lung Cancer* 1989; 5:135-138.
109. RACE PA et al. The clinical behavior of "mixed" small cell/large cell bronchogenic carcinoma compared to "pure" small cell subtypes. *Cancer* 1982; 50:2894-2902.
110. RADICE PA et al. The clinical behavior of "mixed" small cell/large cell bronchogenic carcinoma compared to "pure" small cell subtypes. *Cancer* 1982; 50:2894-2902.
111. RANCHOD M. The histogenesis and developments of pulmonary tumorlets. *Cancer* 1977; 39:1135-1145.
112. RICHARDSON GE, JOHNSON BE. The biology of lung cancer. *Semin Oncol* 1993; 20(3):105-127.
113. ROBALO CORDEIRO AJA. Marcadores bioquímicos do carcinoma brônquico. *Via Pneumológica* 1992; V (1):17-29.
114. SALMINEN US, HALTTUNEN PE, MATTILA SP, SAHLMAN A, MIETTINEN M. Bronchial carcinoid: A clinical follow-up study of 33 cases. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 25(3):189-194.
115. SALMINEN VS et al. Bronchial carcinoid: A clinical follow-up study of 33 cases. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 25(3):189-194.
116. SCHREURS AJM et al. A twenty-five-year follow-up of ninety-three resected typical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:1470-1475.
117. SELL S. Cancer markers of the 90's. *Clin Laboratory Med* 1990; 10(1):1-37.
118. SHEPPARD MN. Neuroendocrine differentiation in lung tumours. *Thorax* 1991; 46:843-850.
119. SHEPPARD MN. Immunohistochemistry and *in situ* hybridisation in the diagnosis and prognosis of lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 9:119-134.
120. SHEPPARD MN. Neuroendocrine differentiation in lung tumours. In Thatcher N, Spiro S (eds). *New perspectives in lung cancer*. BMJ Publishing Group, London, 1994, pp 30-50.
121. SHEPHERD FA, GINSBERG RJ, FELD D, EVANS WK, JOHANSEN E. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:385-393.
122. SHEPHERD FA et al. A prospective study of adjuvant surgical resection after chemotherapy for limited small cell lung cancer. A University of Toronto Lung Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:77-186.
123. SHIELDS TW, HIGGINGS GA, MATTHEWS MJ, KEEHN RJ. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:481-488.
124. SKOV BG, SØRENSEN JB, HIRSCH FR et al. Prognostic impact of histologic demonstration of chromogranin A and neuron specific enolase in pulmonary adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1991; 2:355-360.
125. SOTTO-MAYOR R. Terapêutica ambulatorial do cancro do pulmão. In *Terapêutica no ambulatório em Pneumologia*. Monografia do 23.º Curso de Pneumologia Para Pós-Graduados, Lisboa, 1990, pp 81-96.
126. SOTTO-MAYOR R. Quadro clínico. In Maçanita J, Sotto-Mayor R, Teixeira E, Maçanita J (eds). *Oncologia Pneumológica*. Permanyer Portugal, Lisboa, 1993, pp 59-80.
127. SOTTO-MAYOR R. Heterogeneidade tumoral. In Sotto-Mayor R, Teixeira E, Maçanita J (eds). *Oncologia Pneumológica*. Permanyer Portugal, Lisboa, 1993, pp 37-44.
128. SOTTO-MAYOR R. Tumores neuroendócrinos do pulmão. *Rev Port Pneumol* 1995; 1(1):73-81.
129. SOTTO-MAYOR R, MAÇANITA J, FREITAS E COSTA M. Tumores broncopulmonares benignos. Experiência da Clínica de Doenças Pulmonares da Faculdade de Medicina de Lisboa. *Arq SPPR* 1987; IV(1):29-35.

130. SOTTO-MAYOR R et al. A importância do antígeno carcinoembrionário (CEA) e da neuro-enolase específica (NSE) no diagnóstico e no estadiamento do cancro do pulmão. *Via Pneumológica* 1990; III(1):25-34.
131. SOUHAMI RL. Neuroendocrine phenotype, chemosensitivity and prognosis in adenocarcinoma of the lung. *Ann Oncol* 1991; 2:323-324.
132. SPLINTER TAW. Chemotherapy of small-cell lung cancer. Duration of treatment. *Lung Cancer* 1989; 5:186-195.
133. STAHEL RA et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: A consensus report. *Lung Cancer* 1989; 5:119-126.
134. STAMATIS G, FREITAG L, GRESCHUCHNA D. Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumour. Report on 277 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4 (10):527-532.
135. STRAUSS GM, SKARIN AT. Use of tumor markers in lung cancer. *Hemat/Oncol Clin North Am* 1994; 8 (3):507-532.
136. STUART-HARRIS R, BOYER M, GREENBERG M, STEVENS S, YONG T. The histopathological classification of small cell lung cancer: Application in 124 cases. *Lung Cancer* 1992; 8:63-70.
137. SUNDARESAN V, REEVE JG, STENNING S, STEWART S, BLEEHEN NM. Neuroendocrine differentiation and clinical behaviour in non-small cell lung tumours. *Br J Cancer* 1991; 64:333-338.
138. SZTUMOWICZ M et al. Prognostic value of neuron-specific enolase in small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 1993; 8:259-264.
139. THOMAS F, ARRIAGADA R, Le CHEVALIER T, POU-PON MF. Progrès récents dans la biologie du carcinome bronchique à petites cellules. *Rev Mal Reso* 1988; 5:451-461.
140. TEELING ME, CARNEY DN. Biochemical markers of lung cancer. In Rosen ST, Mulshine JL, Cuttitta F, Abrams PG (eds). *Biology of lung cancer. Diagnosis and treatment*. Marcel Dekker, Inc. New York, 1988, pp 43-58.
141. TEIXEIRA E. Avanços na terapêutica do cancro do pulmão. In *Avanços em Pneumologia. Monografia do 28.º Curso de Pneumologia Para Pós-Graduados*, Lisboa, 1995, pp 199-217.
142. THUNNISSEN FBJM, van EIJK J, BAAK JPA et al. Bronchopulmonary carcinoids and regional lymph node metastases. A quantitative pathologic investigation. *Am J Pathol* 1988; 132:119-122.
143. TRAVIS WD. Classification of neuroendocrine tumors of the lung. *Lung Cancer* 1994; 11 (Suppl 2):197-198.
144. TRAVIS WD, LINNOILA RI, ISOKOS MG, HITCHCOCK CL, CUTLER GB, NIEMAN L, CHROUSOS G, PASS H, DOPPMAN J. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(6):529-553.
145. TRAVIS WD, TRAVIS LB, DEVESA SS. Lung Cancer. *Cancer* 1995; 75:191-202.
146. VANMAELE L et al. Atypical ossification in bronchial carcinoid. *Eur Respir J* 1990; 3:927-929.
147. VISSCHER DW, ZARBO RJ, TROJANOWSKI JQ, SAKR W, CRISSMAN JD. Neuroendocrine differentiated carcinomas: a light microscopic and immunohistologic study. *Mod Pathol* 1990; 3:508-512.
148. WAGENAAR SS, TAZELAAR HD. Ten years after the WHO classification for lung cancer: Where are we? *Lung Cancer* 1994; 11 (Suppl 3):S39-S43.
149. WARREN WH et al. Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract. A classification of the spectrum of carcinoid to small cell carcinoma and intervening variants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:819-825.
150. WARREN WH, FABER LP, GOULD VE. Neuroendocrine neoplasms of the Lung: a clinicopathologic update. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:321-332.
151. WARREN WH, GOULD VE. Long term follow-up of classical bronchial carcinoid tumors. Clinicopathologic observations. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 24(2):125-130.
152. WARREN WH, MEMOLI VA, GOULD VE. Clinical implications of histologic re-evaluation of "limited small cell lung cancer". *Lung Cancer* 1988; 4:A85.
153. WARREN WH, MEMOLI VA, JORDAN AG et al. Reevaluation of pulmonary neoplasms resected as small cell carcinomas. Significance of distinguishing between well-differentiated and small cell neuroendocrine carcinomas. *Cancer* 1990; 65:1003-1010.
154. WICK MR, BERG LC, HERTZ MI. Large cell carcinoma of the lung with neuroendocrine differentiation. A comparison with large cell "undifferentiated" pulmonary tumors. *Am J Clin Pathol* 1992; 97(6):796-805.
155. WILLIAMS ED, CELESTIN LR. The association of bronchial carcinoid and pluriglandular adenomatosis. *Thorax* 1962; 31:212-219.
156. The World Health Organization Histological Typing of Lung Tumors, 2nd ed. *Am J Clin Pathol* 1982; 77:123-136.
157. YESNER R. Small cell tumors of the lung. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:775-785.
158. YESNER R. Pathogenesis and pathology. In Matthay RA (ed). *Lung Cancer. Clin Chest Med* 1993; 14(1):17-30.
159. Van ZANDWIJK et al. Serum neuron-specific enolase and lactate dehydrogenase as predictors of response to chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1992; 19:37-43.